



Title	Development of Palladium-Catalyzed Mechanochemical Cross-Coupling Reactions [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	瀬尾, 珠恵
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第15419号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89906
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SEO_Tamae_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（工学） 氏名 瀬尾 珠恵

審査担当者	主査	教授	大熊 毅
	副査	教授	伊藤 肇
	副査	教授	鈴木 孝紀
	副査	准教授	石山 竜生

学位論文題名

Development of Palladium-Catalyzed Mechanochemical Cross-Coupling Reactions
(パラジウム触媒を用いたメカノケミカルクロスカップリング反応の開発)

従来の有機合成反応は、有機溶媒を用いた溶液状態で行われる。そのため、有害な有機溶媒由来の廃棄物が出る点や、不活性ガス下煩雑な操作を必要とすることが問題となる場合がある。また、有機溶媒に溶けない不溶性基質は反応に用いることができないという課題が残されている。もし有機溶媒を用いず固体状態で反応を行うことができれば、これらの問題を解決する有用な手法になることが期待される。固体反応を行う手法として、ボールミルという粉碎機を用いたメカノケミカル合成が近年注目されている。ボールミル装置を用いて外部から機械的な力を加えて反応を行うことで、固体同士の反応が可能になる。このメカノケミカル合成は、有害な有機溶媒が不要であるという利点に加えて、短時間かつ空気下で操作が可能であるため、操作の簡便性においても有用である。また、固体反応特有の新しい反応性や選択性の発現も期待される。しかし、メカノケミカル反応は溶液反応と比べるとまだ報告例も少なく、未開拓の領域である。本研究では、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応をモデル反応として、メカノケミカル反応の有用性を示すことを目的として研究に取り組んだ。パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応は、非常に有用な結合形成反応であり、様々な生理活性化化合物や、有機材料を合成する手法として広く用いられている。これまでにボールミルを用いたメカノケミカルクロスカップリング反応の報告例はあるものの、基質適用範囲に制限があり、汎用的な固体クロスカップリング反応の報告例はなかった。

本博士研究論文において、固体を含める様々な基質に適用可能な、環境調和型なクロスカップリング反応の開発の開発、ならびにメカノケミカル反応ならではの利点や特徴を明らかにすることが目標とされた。本論文は七章から構成されており、序論では研究背景、第一章から七章では研究成果を述べた。

第一章では、オレフィンを加えることによる汎用的な固体 C-N クロスカップリング反応の開発について述べた。固体基質に対して検討を行った場合には低収率だったのに対して、添加剤として 1,5-シクロオクタジエンを加えて反応を行うことで、ほぼ定量的に反応が進行することを見出した。本手法を用いることで 30 種類以上の幅広いトリアリールアミン化合物を合成することができ、初めての汎用的な固体 C-N クロスカップリング反応の開発に成功した。

さらに第二章では、オレフィン添加による加速する固体鈴木宮浦クロスカップリング反応の開発について述べた。第一章の固体 C-N クロスカップリング反応同様、1,5-シクロオクタジエンを加えて反応を行うことで高収率で目的の化合物を得ることに成功した。本手法は幅広い基質に対して適用可能であり、グラムスケールでの合成も可能である。さらに透過型電子顕微鏡によるパラジウムナノ粒子の観察や、固体 NMR 測定、ESI-MS 測定を行うことで、オレフィン添加の役割についての考察を行っている。種々測定の結果から、オレフィン添加剤はパラジウム種に配位して安定化する役割があると考えている。しかし難溶解性基質について本手法は適用できないという課題が残されていた。

そこで第三章では、外部からヒートガンを用いて加熱しながらボールミル反応を行う、加熱ボールミル法を開発することで、不溶性化合物へのカップリング反応を可能にした。第二章では反応させることのできなかった難溶解性化合物に対しても短時間かつ高収率で反応が進行する。本手法を用いることで、これまでに溶液系では基質として用いられてこなかった不溶性化合物に対してカップリング反応を行うことができるようになり、これまで未踏であった新しいケミカルスペースの探求が可能となった。

第四章では、ポリマー添加剤を加えることで、不溶性化合物へのクロスカップリング反応の効率が向上したことを見出した。ポリマーとして、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) を加えて高温ボールミル条件下反応を行った。ポリマー添加の効果についての詳細についてはわかっていないが、SEM 画像から、PTFE と固体基質がボールミル条件下でマイクロメートルオーダーでより均一に混合されていることが明らかとなり、PTFE は固体基質の分子間相互作用を部分的に弱める役割があると推測される。

第五章では、メカノケミカルクロスカップリング反応をさらに効率よく進行させるために、メカノケミカル条件下において効果的に作用する新規メカノ触媒の開発について報告した。具体的には配位子にポリエチレングリコール鎖 (PEG 鎖) を導入することで、従来の触媒を上回る高い触媒活性を示すことを見出した。さらに DSC 測定、PXRD、固体 NMR や TEM 測定を行うことで配位子の PEG 鎖の役割についての考察を行った。種々測定の結果、PEG 鎖により形成されたアモルファス相と固体基質の結晶性部分との相分離構造が形成され、パラジウム種が固体基質に取り込まれにくくなることで、パラジウムブラックへの失活が抑制されていることが実験から示唆されている。また、反応性の高いアモルファス相には必ずパラジウム活性種が存在しているため、効率よく反応が進行したと考えられる。本研究により、メカノケミカル条件に特化した配位子設計のための重要な知見が得られた。

第六章では、メカノケミカル反応特有の選択性の発現に成功した。すなわち、系中での結晶化を利用したメカノケミカルモノアリアル化反応の開発について述べた。二か所の反応点を有する基質では、溶液条件下反応を行った場合には、混合物が得られる。それに対してメカノケミカル条件下においては、液体の基質に対して、モノアリアル化体が固体である場合、固体の反応性の低さから、モノアリアル化体が選択的に得られると予想された。種々検討を行った結果、メカノケミカルモノアリアル化反応の開発に成功し、90:10 以上の高い選択性でモノアリアル化体を得ることに成功した。また本手法を用いることで、ワンポットで異なるボロン酸を導入し、生理活性化合物を合成することもできた。

第七章では、メカノレドックス/ニッケル協働触媒による機械的な力を駆動力としたクロスカップリング反応の開発について述べた。この反応では、ボールミルの機械的な力により歪んだ圧電材料が一電子酸化還元を制御する触媒として機能する。本研究では、このメカノレドックス触媒とニッケル触媒が協働して作用するメタラメカノレドックス触媒を開発し、機械的な力により駆動するクロスカップリング反応の開発に成功した。具体的には、ニッケル触媒と、圧電材料としてチタン酸バリウム存在下、アリアルハライドとアミンを用いて反応を行うことで、アリアルアミノ化体を得られることを見出した。本手法は幅広い基質に対して適用可能であり、フォトレドックス触媒の代替手法となることが期待される。

本学位論文では、従来の溶液系での有機合成反応における、有害な有機溶媒を必要とする、不活性ガス下操作する必要がある、溶けない化合物は反応に使えないなど問題に対して、メカノケミカル合成が一つの有力な解決策になることを示すことができた。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格があるものと認める。